

**Zur Frage der Verwertung von Ketozuckern
durch den diabeteskranken Organismus**

vorgelegt von

Johannes Hiller

aus Nürnberg



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der I. Medizinischen Klinik
des Städtischen Krankenhauses Nürnberg
Vorstand: Medizinaldirektor Prof. Dr. med. habil. D. Jahn

- - - - -

Zur Frage der
Verwertung von Ketozuckern
durch den diabeteskranken
Organismus

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät an der
Friedrich-Alexander-Universität zu Erlangen



Vorgelegt von
Johannes Hiller
aus Nürnberg

592 / 161

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen

Dekan: Prof. Dr. Dr. Schreck

Referent: Prof. Dr. D. Jahn

Korreferent: Prof. Dr. W. Henning

Tag der mündlichen Prüfung: 24. November 1960

Z u s a m m e n f a s s u n g

Die Arbeit beschäftigt sich im klinisch-statistischen Versuch mit der Verwertung des Ketozuckers Fructose durch den diabeteskranken Organismus. Sie zeigt in einer Varianzanalyse, daß nach Zufuhr definierter Fructosemengen keine signifikante Erhöhung der Glukosurie zu finden ist, während gleich hohe Glukosegaben bei einer statistisch analog zusammengesetzten Versuchsreihe eine deutliche Erhöhung der Harnzucker-ausscheidung erkennen läßt. Die Analyse der im Plasma fassbaren Abbauprodukte des KH-Stoffwechsels, nämlich Brenztraubensäure und Milchsäure, zeigt nach Fructosebelastung einen deutlichen Anstieg der Brenztraubensäure.

Die Diskussion setzt sich mit den beobachteten Merkmalen des Ketozuckers auseinander, wobei ein von der Glukose abweichender Abbauweg wahrscheinlich gemacht werden kann.

Inhaltsverzeichnis

Einleitung und Problemstellung

Erster Teil:

Zur Analyse der Harnzuckerausscheidung von Diabeteskranken
unter konstanter Fructosebelastung

Zweiter Teil:

Zur Analyse der Blutchemie.

Einleitung und Problemstellung

Unsere Vorstellungen über die Pathogenese des Diabetes mellitus sind mit der Entwicklung der experimentellen Endokrinologie komplizierter geworden. Die bestechende Interpretation des Diabetes mellitus als eine Insuffizienz des Pankreas, wie sie die Ära Minkowski-Banting gegeben hat, mußte erweitert werden, seit u.a. Houssay (1), Lukens und Long (2) sowie Young (3) "diabetogene Faktoren" der Hypophyse und der Nebennierenrinde ermittelt haben. Der Nachweis einer hyperglykaemisierenden Substanz im Pankreas selbst, des Glucagons (4), führt schließlich zur Erkenntnis, daß einem einzigen blutzuckersenkenden Prinzip eine Reihe blutzuckererhöhender Faktoren gegenüberstehen, die nun unmittelbar oder aber auf dem Umwege über die A-Zellfunktion (5) zur Wirkung gelangen (a-cytotroper Faktor der Hypophyse, STH usw. /6, 7/). Die optimale Kohlenhydratverwertung ist nur dann gewährleistet, wenn zwischen den antagonistischen Prinzipien ein funktionelles Gleichgewicht besteht. Unterfunktion des einen wie Überfunktion des anderen machen eine diabetische Stoffwechsellaage manifest. Sie selbst ist damit Ausdruck des gestörten endokrinen Gleichgewichtes. Der Diabetes mellitus wird mit anderen Worten zur Regulationskrankheit (8).

Diese Krankheit ist jedoch nicht nur ein Problem der Endokrinologie, sondern ebenso sehr ein Problem der Zellphysiologie. Denn für die Zelle ist das Aufrechterhalten des Energiestoffwechsels eine Existenzbedingung. Ein wesentliches Substrat des Energiwechsels ist aber der Zucker. Teleologisch gesehen kann daher ein

Kardinalsymptom des Diabetes mellitus, die Hyperglykaemie, als ein Versuch des Organismus gedeutet werden, trotz relativer Insulininsuffizienz den Zuckerumsatz ungefähr aufrechtzuerhalten. Der Diabeteskranke vermag nämlich auch ohne Insulin Zucker umzusetzen, sofern Zucker in genügend hoher Konzentration an die utilisierenden Enzymsysteme der Zelle herangebracht wird. Durch exakte Bilanzen konnte in diesem Zusammenhang tierexperimentell gezeigt werden, daß nach Entfernung des Pankreas Zucker in der gleichen Menge umgesetzt wird wie vor der Exstirpation (9), wenn entsprechend hohe Blutzuckerwerte erreicht wurden. Physiologisch ist diese Kompensation aber weder adäquat noch sinnvoll. Sie ist nicht adäquat, weil unter den Bedingungen der Hyperglykaemie die Anpassungsfähigkeit an Belastung und Arbeit völlig fehlt (10). Sie ist nicht sinnvoll, weil ein unphysiologisch hohes Blutzuckerniveau für die B-Zellfunktion des Inselorgans einen dauernden Reiz darstellt, mehr Insulin zu produzieren. Damit wird dieses System aber schließlich erschöpft und ein bestehender Insulinmangel noch vertieft (11).

Die Therapie des Diabetes mellitus ist nun auf ein einziges Prinzip ausgerichtet, nämlich auf die Verbesserung der Kohlenhydratverwertung. Diese hat die gleichzeitige Minderung oder Beseitigung der Hyperglykaemie zur Folge. Es geschieht das aber durch die Substitution des fehlenden Insulins einerseits und durch den Entzug des Substrats, d.h. durch die diätetische Beschränkung aller Kalorieträger, insbesondere aber der Kohlenhydrate andererseits. Das letztere aber bedeutet eine kalorisch knappe Ernährung und im Extrem Unterernährung oder Hunger, wenn auch der aus der Vorinsulinära stammende Satz: "Der Diabeteskranke hat nur die Wahl zwischen Tod im Coma oder Tod durch Verhungern", inzwischen seine Gültigkeit verloren hat.

Es stellt sich die grundsätzliche Frage, was durch die kalorisch knappe Ernährung im Sinne einer echten Therapie des Diabetes mellitus erreicht zu werden vermag. Die

klinische Erfahrung lehrt hierzu, daß es unter diesen Bedingungen tatsächlich zu einer Verbesserung der diabetischen Stoffwechsellaage kommen kann (12). Ausdruck dessen ist die erhöhte Kohlenhydrattoleranz bzw. das verminderte Fremdinsulinbedürfnis des Kranken nach einer Fastenperiode.

Der Entzug von Nahrungsstoffen hat jedoch seine Grenzen, schon deswegen, weil Unterernährung vom Standpunkt einer allgemeinen Diätetik auf die Dauer ihre bedenklichen Seiten hat. Und auch die Kohlenhydratzufuhr allein kann nicht beliebig gedrosselt werden, soll insbesondere die Verwertung der anderen Kalorienträger nicht unphysiologisch in den Vordergrund treten.

In der "Nur-Diätetik" des Diabetes mellitus ist die ausreichende Ernährung demnach ein schwieriges Problem, das erst durch die Zufuhr von Fremdinsulin gelöst zu werden vermag. Nun gilt aber die Regel, daß man so lange irgend möglich ohne Insulinsubstitution auskommen, im Falle ihrer unumgänglichen Notwendigkeit diese aber so niedrig wie möglich halten soll. Dieses aber sicher nicht nur aus Gründen der Verhütung von Hypoglykaemien, sondern weil die Endokrinologie gezeigt hat, wie sehr der Funktionszustand des Endokriniums durch exogene Hormongaben unkontrollierbar beeinflußt werden kann (25).

Es wird ersichtlich, daß also trotz Insulin die Diät eines der hauptsächlichen Momente in der Therapie des Diabetes mellitus bleiben muß. Diese Diät muß aus den oben erwähnten Gründen nach wie vor knapp sein. Nun ist aber der Diabeteskranken an sich kein Objekt der Klinik, dem man bei Bettruhe ohne weiteres eine länger dauernde kalorische Minderversorgung zumuten kann. Ziel der Therapie ist vielmehr die Wiederherstellung bzw. Erhaltung der Arbeitsfähigkeit des Diabetikers. Das bedeutet eine qualitativ und quantitativ möglichst vollwertige Kost. Da dies aber nicht ohne bedeutende Kohlenhydratkalorien geht, ist die Erhöhung der Insulingaben erforderlich, ganz ungeachtet der Tatsache,

daß der arbeitende Diabetiker an sich schon mehr Kohlenhydrat toleriert.

Deswegen erscheint die Frage, ob von der diätetischen Seite her Möglichkeiten bestehen, dem Diabetiker ohne gleichlaufende Erhöhung der Insulindosis des Kohlenhydratkontingent der Nahrung zu vergrößern, nicht nur theoretisch interessant, sondern auch von praktischer Bedeutung. Denn aus den dargelegten Gründen ermöglicht die Erhöhung der Kohlenhydratmengen die gleichzeitige Verminderung der Fett- und der Eiweißkalorien, dies aber unter Einsparung der hierzu normalerweise notwendigen Erhöhung der Insulindosis. Die Lösung des Problems wäre durch die Zufuhr eines nicht hyperglykaemisierenden Zuckers gegeben, d.h. eines Zuckers, der ohne Insulin utlilisiert wird. Es hat sich nun gezeigt, daß die Verwertung von Zuckern bei Stoffwechselgesunden wie bei Diabetikern von der chemischen (sterischen) Struktur abhängig ist. Eine ganze Reihe von Autoren haben ihre Aufmerksamkeit in diesem Zusammenhang insbesondere einem Ketozucker, der Lävulose, zugewendet (13). Die Erkenntnis aus all diesen Studien lautet dahin, daß Lävulose vom Diabeteskranken besser toleriert wird als Dextrose. Mit Sicherheit ist dies mindestens für einmalige Gaben erwiesen worden.

Prinzipiell ist die Frage, ob Lävulose vom diabeteskranken Organismus auch ohne Insulin tatsächlich verwertet wird, inzwischen mit Eindeutigkeit zu bejahen. Das haben tierexperimentelle Untersuchungen am pankreatektomierten Hund erst neuerdings wieder unmißverständlich nahegelegt (14). Vor allem konnten erst ganz kürzlich angelsächsische Autoren (15) an der Alloxanratte nachweisen, daß mit Radiokohlenstoff signierte Lävulose ohne Insulin bis zu H₂O und CO₂ abgebaut wird, ja sogar eine ungestörte Fettsynthese stattfindet. Mit der Methodik des Leberkatheterismus wurde die Lävuloseverwertung eindeutig auch für den diabeteskranken Menschen erhärtet (16). In eigenen Versuchen konnte gezeigt werden (17), daß Lävulose mit der gleichen, gegenüber Gesunden oft sogar erhöhten Geschwindigkeit vom Diabetiker umgesetzt wird. Diese Befunde wurden auch von Fletscher und Hess gleichzeitig erhoben (18). Es zeigte sich ferner, daß die Hyperglykaemie bei Zufuhr eines

entsprechenden Zeit-Mengen-Produktes mindestens unbeeinflusst bleibt. Bei bestimmten Dosierungen läßt sich darüber hinaus eine gleichzeitige Blutglukosesenkung nachweisen, die von uns auf Grund thermodynamischer Überlegungen (19) gedeutet worden ist (Mitnahmeeffekt).

Von der Klinik ist indessen ein weiterer wesentlicher Beweis der Verwertung der Lävulose durch Diabeteskranken zunächst noch zu erbringen.

Deswegen setzt sich der methodische Teil der Arbeit mit der Glukosurie und dem Blutglukoseniveaus, sowie den charakteristischen Abbaustufen des intermediären KH-Stoffwechsels, wie Milchsäure (MS) und Brenztraubensäure (BTS) auseinander.

I. Teil

Zur Analyse der Harnzuckerausscheidung
von Diabeteskranken unter konstanter
Fructosebelastung.

Methodik und Ergebnisse.

Die der Versuchsreihe zugrunde liegende Problemstellung läßt sich auf zwei einfache Fragen reduzieren, nämlich:

1. Gibt es einen grundsätzlichen Unterschied im Stoffwechselverhalten des acidotischen Diabetikers unter Lävulose einerseits und unter Glucose andererseits ?
2. Ist - im Falle der Bejahung von 1. - der Unterschied im Stoffwechselverhalten der beiden Zuckerarten nur quantitativer oder auch qualitativer Art ?

Zu Punkt 2 ergibt sich noch zusätzlich die Frage:

- a) Gibt es (unter den Bedingungen der Acidose) eine optimale Dosierung der Lävulose ?
- b) Gibt es einen Grenzwert der von Diabeteskranken vertragenen Lävulosemenge (entsprechend der Bestimmung einer Toleranzdosis) ?

An faßbaren, klinischen Kriterien konnten von uns analysiert werden:

- a) die tägliche und über längere Zeitspannen verfolgte Glucosurie (quantitatives Merkmal);
- b) die Acetonurie (semiquantitatives Merkmal in den Stufen +++, ++, +, Ø beurteilt);
- c) eine Anzahl von den KH-Stoffwechsel erfassenden Blutanalysen, im einzelnen: Blutglucosewerte, Blutfructosegehalt, Phosphatspiegel, Brenztraubensäurespiegel und

Milchsäurespiegel (quantitative Merkmale).

Es werden zunächst die Merkmale Glucosurie und Acetonurie analysiert. Die Versuchsanordnung selbst geht aus dem folgenden Versuchsschema hervor.

Schema der Versuchsanordnung

Versuchsperson Nr.	A										B									
	50 g/Tag										50 g/Tag									
	Beobachtungstage										Beobachtungstage									
	1	2	3...	9	10	10	10	10	10	10	1	2	3...	9	10	10	10	10	10	10
1																				
10																				

Hauptgruppe: A Lävulose

B Glucose

Subgruppe: S₁ Kollektive verschiedener Zuckerzufuhr.

S₂ Beobachtungswerte während der 10 Versuchstage bei den Einzel-Kollektiven.

Tabelle 1. Verhalten der Acidose bei den beiden Hauptkollektiven während der Beobachtungszeit von 10 Tagen.

Merkmale	A. (Lävulose)									
	Beobachtungszeit (Tage)									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
+++	36	36	28	19	11	5	0	0	0	0
++	39	30	41	43	22	10	8	5	0	0
+	5	14	9	8	25	32	12	0	6	10
Ø	0	0	2	10	22	33	60	75	74	70
Summen	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80

Merkmale	B (Glucose)									
	Beobachtungszeit (Tage)									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
+++	39	30	28	27	22	22	23	20	11	10
++	34	40	39	40	43	37	40	40	41	35
+	7	7	10	10	12	17	12	14	22	29
Ø	0	3	3	3	3	4	5	6	6	6
Summen	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80

Zeilensummen:

	A	B
+++	135	232
++	198	389
+	121	140
Ø	346	39
	800	800

Im einzelnen werden zwei Hauptgruppen (A,B) zu je 80 Diabeteskranken vergleichbaren Schweregrades gebildet und unter eine Standarddiät von 150 g/Tag Kohlenhydrat und 24 E/Tag Depotinsulin gebracht. Bei jeder einzelnen Versuchsperson (VP) beträgt der analysierte Beobachtungszeitraum 10 Tage. Die Gruppe A

erhält zusätzlich zur Standarddiät Fructose, die Gruppe B Glucose. Innerhalb der beiden Hauptgruppen wurden Subgruppen zu 10 VP gebildet. Jede Subgruppe erhält über die Beobachtungszeit konstante Mengen einer der beiden Zucker zugeführt. Die Untergruppen (Subkollektive) selbst unterscheiden sich nur hinsichtlich der Höhe der zusätzlich verabreichten Zuckermengen. Diese steigt mit 50g/Tag Lävulose oder Glucose beginnend an. Die höchste verabreichte Tagesmenge beträgt beim Subkollektiv 8/140 g Lävulose bzw. Glucose. Weitere Einzelheiten werden im übrigen aus dem Schema selbst deutlich.

Die Tabelle 1 bringt nun die absolute Häufigkeit der verschiedenen Acidosegrade bei den beiden Hauptgruppen A und B, während der Beobachtungszeit von 10 Tagen. Da der Grad der Acidose nicht quantitativ festgelegt worden ist, erfolgt die statistische Auswertung des Versuchsgutes mit der χ^2 -Methode. Deswegen findet man in der Untertabelle zur Tabelle 1, nach den Merkmalen +++, ++, + und $\emptyset$ geordnet,

- a) die wirklich gefundene Häufigkeit des entsprechenden Acidosegrades,
- b) seine zu erwartende Häufigkeit und
- c) die Differenz dieser beiden Größen.

Die für jede einzelne Merkmalspalte zu erwartende Häufigkeit der Besetzung wird aus den absoluten Häufigkeiten der beiden Kollektive ermittelt. Die Hypothese, die mit der χ^2 -Methode getestet wird, ist dabei die, daß bei gleichem Verhalten der Diabetiker unter der Wirkung der beiden Zucker eine annähernd gleich hohe Besetzung (etwa 50:50) der Merkmalspalten zu finden sein müßte. Der Parameter χ^2 prüft nun die Wahrscheinlichkeit, mit der diese Hypothese zutrifft. Ist χ^2 die gefundene Häufigkeit und die erwartete, so errechnet sich

$$\chi^2 = \frac{(x - m)^2}{m} \quad (1)$$

bzw. für mehr als 2 Gruppen ($i = 1, 2, \dots, n$ Gruppen)

$$\chi^2 = \frac{\sum (x_i - m_i)^2}{\sum m_i} \quad (1a)$$

Statistik zu 1.

Merkmale	Gruppenvergleich		Summen
	A	B	
+++	gefundene Häufigkeit	135	232
	erwartete Häufigkeit	283,5	183,5
	Differenz	- 48,5	+ 48,5
	2	12,82	12,82
++	gefundene Häufigkeit	189	389
	erwartete Häufigkeit	293,4	293,4
	Differenz	- 95,6	+ 95,6
	2	31,02	31,02
+	gefundene Häufigkeit	121	140
	erwartete Häufigkeit	130,6	130,6
	Differenz	- 8,4	+ 9,4
	2	65	69
Ø	gefundene Häufigkeit	346	39
	erwartete Häufigkeit	240,6	240,6
	Differenz	+ 105,4	- 200,6
	2	46,2	168,92
2 Gesamt	800	800	1600
		304,18	

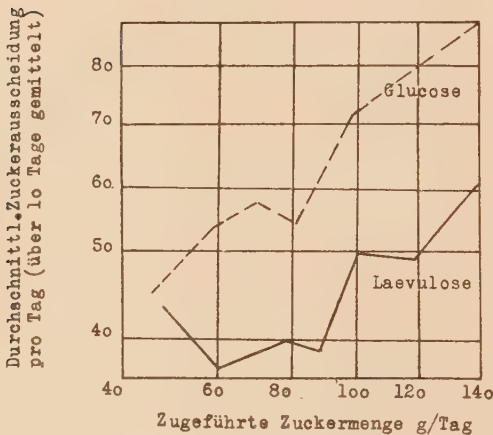


Abb. 1. Verhalten der mittleren Glucosurie bei den Subkollektiven beider Versuchsgruppen

Tabelle 2. Varianzanalyse der über 10 Beobachtungstage
gemittelten Glucosurie bei den beiden Gruppen
von acidotischen Diabetikern.
(Analysiert wurde das Verhalten der Subkollektive).

Gruppe A (Lävulose)									Gruppe B (Glucose)								
Zufuhr (g/Tag)									Zufuhr (g/Tag)								
VP Nr.	50	60	70	80	90	100	120	140	50	60	70	80	90	100	120	140	
Mittelwerte der Glucosurie (g/Tag)																	
a) Mittelwerte																	
1	18,2	20,7	34,9	37,4	55,7	63,2	44,7	60,4	54,6	56,3	59,8	50,4	64,9	76,8	80,6	84,3	
2	65,9	21,3	36,4	38,2	12,1	48,9	41,3	62,1	19,7	54,1	54,2	46,2	82,6	74,8	84,2	65,2	
3	63,5	25,4	28,7	32,4	53,4	55,5	60,3	63,4	42,3	58,7	60,4	45,1	60,4	65,2	89,2	105,6	
4	22,9	22,6	47,6	45,6	38,1	56,3	41,6	65,7	44,9	62,9	70,1	40,9	61,9	80,4	64,3	112,4	
5	44,3	35,8	42,3	50,9	40,3	40,1	50,1	70,2	50,8	63,4	44,3	61,3	55,6	54,9	60,4	70,8	
6	43,1	44,9	38,9	49,8	28,9	44,3	53,4	55,3	55,2	38,7	45,6	64,1	53,4	55,3	70,1	72,9	
7	42,5	55,4	50,9	42,4	44,5	38,2	53,7	48,9	42,1	40,6	56,4	70,2	54,8	59,6	79,6	71,3	
8	55,7	48,7	31,2	43,1	29,7	39,2	36,4	46,7	38,9	40,8	55,1	63,6	60,4	92,8	74,1	65,4	
9	66,4	42,9	30,4	28,2	43,2	60,9	55,1	64,9	49,5	67,9	60,2	39,5	49,2	81,7	89,4	90,6	
10	15,2	35,3	42,5	30,6	41,6	54,2	50,2	61,0	46,2	64,2	69,3	55,8	70,6	64,3	102,3	97,8	
b) Mittelwerte der Spalten																	
	43,8	35,3	38,4	39,9	38,6	50,1	48,7	59,9	44,4	54,8	57,5	53,7	61,4	70,6	79,4	83,6	

1. Zwischen den Spalten

Gruppe A		Gruppe B	
1 23 658,11 FG 79	1 299,47	1 22777,03 FG 79	1 288,31
2 9 503,33 7	2 1357,62	2 12639,06 7	2 1805,58
3 14 154,78 72	3 196,45	3 10137,97 72	3 140,80
F = 6,912		F = 12,82	

2. Zwischen den Gruppen.

1 50 542,40 FG 160	1 315,89
2 14 199,71 1	2 14 199,71
3 36 342,69 159	3 228,52

$$F = 62,14$$

FG = Freiheitsgrade

Die nach 1 bzw. 1 a errechneten χ^2 -Werte sind in der Untertabelle zu 1 ebenfalls eingetragen.

Geht man von der zu prüfenden Hypothese der angenähert gleich hohen Besetzung aller Merkmalspalten aus, so muß bei dem sehr hohen χ^2 -Wert von über 300 diese Hypothese sofort verworfen werden. Darüberhinaus weist gerade die Höhe des χ^2 darauf hin, daß sich die beiden Versuchsserien bezüglich der Acetonurie grundsätzlich verschieden verhalten. Sie sind praktisch nicht vergleichbar. Da alle Bedingungen (soweit dies im klinischen Experiment möglich ist) außer der Zufuhr verschiedener Zucker bei beiden Gruppen gleich gehalten worden sind, muß der signifikante χ^2 -Wert auf diesen einen Faktor zurückgeführt werden. Lävulose verhält sich also im klinischen Versuch völlig anders als Glucose. Untersucht man darüber hinaus die χ^2 -Werte der einzelnen Spalten, so findet man, daß der Hauptbeitrag zur Summe der Spalten ++ und Ø geleistet wird. So hat Kollektiv A im Vergleich zu Kollektiv B eine Besetzung der Merkmalspalte ++, die mit 95,6 Einheiten unter dem Erwartungswert liegt. In der Merkmalspalte Ø (keine Acidose) finden sich dagegen Häufigkeiten, die mit 105 Einheiten über den zu erwartenden stehen. Mit umgekehrtem Vorzeichen kann die gleiche Aussage für die Gruppe B (Glucose-Gruppe) gelten.

Faßt man zusammen, so weist die Analyse den zweifellosen Einfluß der Lävulose auf die Acidose des Diabetes mellitus nach. Die Acidose verschwindet unter der Keto-Hexose Lävulose rascher als unter dem Aldozucker Glucose.

Im Gegensatz zur Tabelle 1 analysiert die Tabelle 2 ein quantitatives Merkmal, nämlich die über 10 Tage ermittelte Glucosurie der beiden Gruppen. Bildet man aus diesen Mittelwerten die Mittelwerte der Spalten verschieden hoher Zuckerzufuhr, so findet man das Durchschnittsverhalten der einzelnen Untergruppen an Diabetikern bei verschieden hoher Zuckerzufuhr. Die graphische Darstellung (Abb. 1) gibt einen Überblick.

Von einem ungefähr gleichen Niveau beginnend (und damit die Vergleichbarkeit der beiden Gruppen erneut beweisend), steigt die mittlere Glucosurie bei Erhöhung der Zuckerzufuhr in den Subkollektiven an. Der Trend der beiden Kurven ist aber unterschiedlich hoch. So ist die Steilheit der Kurve für Lävulose wesentlich geringer als bei den Kollektiven unter Glucosezufuhr. Darüber hinaus zeigt sich, daß Lävulose in Mengen zwischen 50 - 90 g/Tag keinen oder nur einen sehr geringen Einfluß auf die mittlere Glucosurie hat.

Die Analyse der in Tabelle 2 gegebenen Zahlenwerte erhärtet diese Aussage weiter. Im einzelnen vergleicht die durchgeführte Varianzanalyse bezüglich möglicher Differenzen der mittleren Glucosurie:

- a) die beiden Gruppen als Gesamtheit und
- b) in den beiden Gruppen die Spalten, d.h. die Subkollektive verschieden hoher Zuckerzufuhr.

Im Gruppenvergleich (s. Analyse der Tabelle 2) wurde zunächst die Gesamtvarianz σ_1^2 in die Gruppenvarianz σ_2^2 (durch die beiden Zucker bedingt) und die Restvarianz σ_3^2 aufgespalten. σ_3^2 ist dabei eine Varianz, die durch alle Faktoren bestimmt wird, die irgendwie bestimmend in das Experiment eingehen können (Beispiele: momentane Stoffwechsellage des Diabetikers, Grad der Acidose usw.). Diese Faktoren sind im einzelnen natürlich nicht bekannt und brauchen auch nicht bekannt zu sein. Die Varianzanalyse prüft nun, wie hoch die durch die kontrollierten Bedingungen (speziell durch die Fructose- bzw. Glucosezufuhr) verursachte Varianz im Vergleich zur Restvarianz ist. Maßzahl hierfür ist der Quotient der Restvarianz in der Gruppenvarianz (σ_2^2/σ_3^2) = Fisher-Quotient.

Die Tabelle 2 weist einen sehr hohen Fisher-Quotienten nach: 62,14. Die Differenz der mittleren Glucosurie beider Kollektive ist daher echt und auf die verschiedenen Zuckerarten zurückzuführen. Darüber hinaus kann gerade aus der Höhe des Quotienten abgeleitet werden, daß das Stoffwechselverhalten der Gruppe A und B an sich nicht vergleichbar ist, d.h. daß beide Kollektive

unter ganz verschiedenen experimentellen Bedingungen stehen. Die Stoffwechselwirkung der Lävulose und der Glucose ist wie im biochemischen Experiment auch im klinischen Versuch grundverschieden.

Vergleicht man nun ganz ähnlich, wie es für die beiden Gruppen geschehen ist, die Spalten - Subkollektive verschieden hoher Zuckerzufuhr - untereinander, so erhält man ebenfalls signifikante Fisher-Quotienten. Dies trifft sowohl für das mit Glucose behandelte Kollektiv, als auch für die Lävulosegruppe zu. Die Differenzen der Mittelwerte sind also auch innerhalb der Subkollektive echt, d.h. bei Glucose wie bei Lävulose steigt die mittlere Glucosurie bei Erhöhung der Zuckerzufuhr an.

Allerdings weisen die verschieden hohen Fisher-Quotienten der beiden Hauptgruppen darauf hin, daß der Anstieg zwischen den Spalten, d.h. zwischen den Subkollektiven verschieden hoher Zuckerzufuhr, bei der Lävulosegruppe geringer als bei der Glucosegruppe ist. Vergleicht man darüber hinaus bei der Gruppe A (Lävulose) die mittlere Zuckerausscheidung der ersten 4 Subkollektive, so erhält man hier einen Fisher-Quotienten, der insignifikant ist. Hier besteht also keine echte Differenz der mittleren Glucosurie. Die Lävulose zeigt sich ohne Einfluß auf die durchschnittliche Zuckerausscheidung.

Diskussion

Zusammenfassend können die anfangs aufgeworfenen Fragen wie folgt beantwortet werden;

1. Die beiden Kollektive A (Lävulose) und B (Glucose) unterscheiden sich hinsichtlich der Acetonurie und der Glucosurie in der analysierten Versuchsanordnung prinzipiell. Der Unterschied ist also nicht nur quantitativer Natur. Das Stoffwechselverhalten der beiden Zuckerarten ist, soweit es die angeführten Merkmale betrifft, grundverschieden.

2. Die optimale Dosis der Zuckerzufuhr beträgt bei Lävulose 50 - 90 g je Tag (s. Verhalten der Subkollektive 1 - 4 in der Lävulosegruppe).

3. Die Grenz- oder Toleranzdosis der Lävulosezufuhr liegt bei 90 g/Tag (s. Verhalten der Subkollektive 5 - 8).

Ohne hier auf biochemische Details einzugehen, erhärtet also bereits die klinische Analyse einfacher Stoffwechselgrößen, wie Acetonurie und Glucosurie, die grundsätzliche Verschiedenheit des Stoffwechselverhaltens der beiden Zuckerarten. Das Verhalten des acidotischen Diabeteskranken ist unter der Wirkung der beiden Zucker grundverschieden. Das läßt darauf schließen, daß Lävulose nicht nur im Versuch am Homogenat, sondern auch im Organismus auf verschiedenem Wege durch den Stoffwechsel geschleust werden muß. Der beobachtete Aufstieg der Glucosurie bei Lävulosemengen, die 90 g/Tag überschreiten, hat deswegen direkt nichts mit der Zufuhr der Lävulose zu tun, sondern muß über Stoffwechselabläufe sekundärer Natur erklärt werden. Hier steht als erstes die unter Lävulose erhöhte Glykogenbildung der Leberzelle zur Diskussion, die auf dem Umweg über eine erhöhte Glykogenolyse - zu der kein Insulin benötigt wird - freie Glucose vermehrt ins Blut und in den Harn bringt.

II. Teil

Zur Analyse der Blutchemie .

Wir haben über die Einzel- und Durchschnittswerte der täglichen Zuckerausscheidung und der qualitativ gemessenen Acetonurie bei Gruppen von Diabeteskranken berichtet. Demgegenüber wird nun das Verhalten einer Reihe analytischer Größen der Blutchemie, die in direktem Zusammenhang mit dem Intermediärstoffwechsel stehen, untersucht. Es sind dies

1. die Glucosekonzentration,
2. die Lävulosekonzentration,
3. die Menge des anorganischen Phosphates,
4. die Brenztraubensäure- und Milchsäurekonzentration des Blutes.

Methodik und Ergebnisse

Den analytischen Daten der Untersuchungsreihe liegen im einzelnen folgende Methoden zugrunde: Die Bestimmung der Gesamtreaktion erfolgte nach HAGEDORN-JENSEN. Die angegebenen Einzelwerte sind Mittelwerte einer Doppelbestimmung. Lävulose wurde nach MARTIN (20), das Blutphosphat nach LOHMANN und JENDRASSIK (21) colorimetrisch bestimmt. Die in der Versuchszeit vorhandene Brenztraubensäurekonzentration ist nach der ursprünglich von LU (22) angegeben, später von FRIEDMANN und HAUGEN (23) verbesserten Methode geschätzt worden, wobei die im Gegenwart von Glucose und Lävulose erfolgende Kondensation der Brenztraubensäure (BTS), die ein Verschwinden der BTS vortäuschen kann, durch vorheriges Entzuckern mit Kupfer-Kalk verhindert worden ist. Der Verlust von 5-9% BTS, der bei ähnlichen Untersuchungsreihen ziemlich konstant ist, wurde bei der Analyse

Tabelle 1

, Verhalten von 23 gesunden Versuchspersonen unter 1 g/kg Körpergewicht Glukose oral.
Die Belastung mit der angegebenen Zuckermenge erfolgte zweimal im Abstand von einer Stunde

VP Nr. such	1. Belastung										2. Belastung									
	Zeit (Minuten)										(Zeit (Minuten))									
	0	3	6	9	15	20	30	60			3	6	9	15	20	30	60			
1 a	92	98	112	123	140	138	148	110			119	121	140	162	162	147	142			
1 b	1	7	11	23	33	30	18	6			4	9	20	41	50	37	18			
2 a	110	110	112	160	156	160	180	115			122	129	128	140	134	140	132			
2 b	5	5	10	30	32	40	21	19			25	37	40	42	45	30	17			
3 a	82	85	90	100	100	110	100	100			85	100	120	120	125	100	90			
3 b	3	11	16	19	20	18	10	0			7	11	20	22	10	0	0			
4 a	97	100	110	115	110	100	98	88			100	115	119	118	110	100	90			
4 b	4	7	20	30	22	19	19	8			10	18	31	44	60	50	30			
5 a	78	79	92	100	98	106	115	107			107	118	132	120	115	110	115			
5 b	2	2	10	23	35	28	30	22			18	22	45	43	58	70	61			
6 a	122	132	115	126	130	130	115	115			120	140	115	125	120	126	117			
6 b	5	9	19	22	35	28	12	6			10	20	37	58	58	33	10			
7 a	60	40	70	88	82	80	95	102			109	100	98	84	87	84	81			
7 b	3	12	13	15	18	11	9	2			5	16	23	32	18	10	10			
8 a	88	82	100	102	100	92	100	104			104	115	122	116	120	124	118			
8 b	3	5	14	23	30	41	45	12			25	25	31	31	40	42	18			
9 a	162	95	100	115	106	108	114	102			112	112	107	103	101	105	107			
9 b	2	9	18	30	28	35	36	16			21	36	32	35	41	53	26			
10 a	104	115	108	110	120	116	110	116			103	98	112	110	117	120	134			
10 b	6	4	18	19	37	39	28	8			10	28	45	51	45	54	33			
11 a	107	110	122	118	110	115	129	108			108	120	114	125	122	123	135,			
11 b	1	14	21	34	41	62	50	23			25	42	57	67	52	48	12			

12	a	100	122	130	123	118	123	116	123	112	123	123	130	136	143	138
	b	5	8	8	19	20	21	34	7	5	13	25	32	38	41	14
13	a	54	82	134	142	125	118	118	120	126	131	145	124	130	121	126
	b	5	7	17	35	47	65	62	14	15	34	43	45	39	26	6
14	a	95	97	102	109	127	120	103	105	118	109	116	120	124	125	112
	b	3	10	20	41	28	15	15	3	7	15	49	56	51	49	9
15	a	100	110	116	140	132	121	116	107	94	103	105	111	126	106	117
	b	4	4	18	20	26	20	18	2	14	21	62	44	46	30	3
16	a	64	84	89	95	100	98	115	115	117	105	108	119	103	98	109
	b	2	11	15	26	24	24	20	9	11	25	31	47	53	58	24
17	a	100	73	100	94	92	100	108	103	101	96	90	97	105	112	115
	b	5	10	24	39	45	27	21	5	16	29	35	42	40	31	17
18	a	82	112	118	123	137	116	110	114	105	112	121	116	120	116	117
	b	1	9	11	35	53	49	48	24	32	32	40	51	49	45	3
19	a	88	88	100	102	105	106	115	115	122	132	114	125	132	125	128
	b	7	3	10	17	19	25	37	87	31	54	65	65	60	58	32
20	a	87	75	97	106	94	100	97	103	104	105	107	124	121	134	116
	b	6	5	11	42	42	35	31	5	14	18	34	41	47	53	35
21	a	95	106	114	120	109	92	104	112	98	115	114	132	148	117	133
	b	6	14	21	31	36	40	47	18	25	37	61	65	56	40	21
22	a	93	94	100	124	131	110	115	106	118	121	130	131	116	103	115
	b	2	9	9	13	24	35	51	12	19	45	52	49	51	45	11
23	a	90	100	132	127	118	102	115	122	106	125	129	104	112	114	125
	b	3	3	10	28	28	49	55	3	7	13	25	33	30	24	4
Sa. a		2150	2179	2463	2654	2638	2577	2618	2505	2503	2636	2711	2770	2783	2696	2712
Sa. b		84	178	344	614	713	756	717	311	343	600	890	1036	1039	927	414

Mittelwerte

a	93,48	94,74	107,09	115,39	114,69	112,04	113,83	108,91	108,83	114,61	117,87	120,43	121,00	117,22	117,91
b	3,65	7,74	14,96	26,69	31,00	32,87	31,17	13,52	14,91	26,09	38,70	45,04	45,17	40,30	18,00

nicht berücksichtigt. Das gleiche gilt für den BTS-Verlust, der bei Entfernung der Acetessigsäure durch Erhitzen des Trichloressigsäurefiltrates im Wasserbad (24) eintritt. Die Milchsäure ist colorimetrisch mit Paraxyodiphenyl nach BARKER geschätzt worden.

Da im übrigen unsere Darstellung auf einem strengen statistischen Vergleich der Kollektive beruht, gehen die verschiedenen Fehlerbreiten der einzelnen Untersuchungsmethoden in unsere Analyse ein und werden beim Gewinnen der Aussage berücksichtigt. Das ergibt sich zwangsläufig aus dem Ansatz der Varianzanalysen. Die verschiedenen getesteten Alternativhypothesen sind ihrer Sicherheit nach so zu bewerten, wie in den P-Spalten der verschiedenen Tabellen angegeben. Im einzelnen wurden die Mittelwerte und sonstige statistische Parameter im II. Teil der Arbeit aus Versuchsgruppen gewonnen, die 10 - 23 Versuchspersonen umfassen.

Die Tabelle 1 zeigt zusammen mit der Abb. 1 das Verhalten der Blutlävulose, der Blutglucose bei einer Reihe stoffwechselgesunder Versuchspersonen. Die Versuchsg

ruppen wurden einer doppelten Lävulosebelastung von jeweils 1 g/kg Körpergewicht unterworfen *. Alle Belastungsversuche erfolgten unter sog. Grundumsatzbedingungen.

In der Abb. 1 sind nun die Mittelwerte des Lävulose- plus Glucoseblutspiegels graphisch dargestellt. Es fällt auf, daß den relativ großen Lävuloseschwankungen, die bei 4 mg-% beginnen und Gipfel zwischen 30-60 mg-% aufweisen, nur geringe Bewegungen der Blutglucose gegenüberstehen.

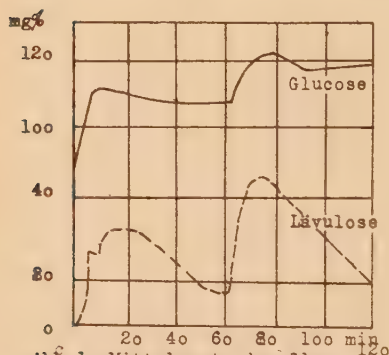


Abb. 1. Mittelwerte der Glucose- bzw. Lävulosekonzentration bei gesunden Versuchspersonen unter den im Text spezifizierten Versuchsbedingungen

+ Verwendet wurden Lävoral bzw. Lävulose der Deutschen Lävosan-Gesellschaft C.F.Boehringer & Söhne GmbH & Co.Mannheim-Waldhof.

Die Erscheinung verdient besonders unter dem Gesichtspunkt Aufmerksamkeit, daß ähnliche große mit Dextrose durchgeführte Belastungen deutlich größere Schwankungen der Blutglucose aufweisen. Darüber hinaus fällt auf, daß die Bewegungen der Glucose unter Lävulosebelastung verhältnismäßig stetig sind. Nachschwankungen, die auf ein angeregtes insuläres System hinweisen könnten und die bei Glucosebelastungen auftreten, sind weder im Verhalten der Mittelwerte, noch bei der Untersuchung der Einzelwerte zu erkennen (s. Tabelle 1). Betrachtet man die Bewegung der Lävulose für sich, so fällt der gegenüber dem ersten Gipfel erhöhte maximale Konzentrationswert der Zweitbelastung auf. Sein Maximum liegt bei einer mittleren Lävulosekonzentration von 45,04 mg-% (zeitlich 20 min nach Belastungsbeginn). Diesem Maximum steht der Gipfelwert der Erstbelastung gegenüber, der lediglich 32,87 mg-% beträgt.

Das in der Tabelle 1 und der Abb. 1 dargestellte Stoffwechselverhalten gesunder Versuchspersonen ist die Voraussetzung für die Untersuchung einer Reihe diabeteskranker Patienten. Es ermöglicht nämlich einen zeitlichen Schnitt, der den Glucose- plus Lävuloseblutspiegel in den Zeitpunkten der maximalen Bewegung bzw. im Konzentrationsgipfel erfaßt. Deswegen vergleicht Tabelle 2 jeweils 10 diabeteskranke Versuchspersonen mit 10 Gesunden nach einer einmaligen Belastung mit 1 g/kg Körpergewicht Lävulose. Die gewählten Zeitpunkte der Blutentnahme betragen 9 min (Phase der Aufwärtsbewegung) und 30 min (Gipfelabschnitt) nach Belastungsbeginn (s. Abb. 1).

Tabelle 2. Gesunde VP und Diabetiker nach einmaliger Belastung mit 1 g/kg Körpergewicht Lävulose

Ver- such	Normal		Diabetes		VP	Normal		Diabetes	
	Zeit (Minuten)		Zeit (Minuten)			Zeit (Minuten)		Zeit (Minuten)	
	9	30	9	30		3	30	9	30
1 a	98	112	167	179	6 a	87	85	250	173
b	23	31	25	40	b	26	34	25	32
2 a	114	119	254	210	7 a	95	104	243	221
b	15	27	22	42	b	19	23	31	45
3 a	123	114	278	258	8 a	126	119	267	280
b	21	45	26	38	b	13	26	18	45
4 a	112	101	231	275	9 a	113	121	212	234
b	32	21	18	29	b	22	25	14	33
5 a	116	103	185	200	10 a	124	106	305	279
b	48	39	17	35	b	21	30	19	29

A n a l y s e

zwischen den Hauptgruppen

a) Glucose

b) Lävulose

x $\bar{1}$ = 3095,22	FG	39	$\bar{1}$ = 79,365	x $\bar{1}$ = 213166,40	FG	39	$\bar{1}$ = 5465,81
x $\bar{2}$ = 10,78	1	$\bar{2}$ = 10,780	x $\bar{2}$ = 168210,90	1	$\bar{2}$ = 168210,90		
x $\bar{3}$ = 3084,44	38	$\bar{3}$ = 91,169	x $\bar{3}$ = 44955,50	38	$\bar{3}$ = 1182,91		
F = 0,1328				F = 142,2			
PF = 5%				PF = 0,01 %			

Zwischen den Untergruppen

a) normal				b) diabeteskrank			
$\bar{x}_1^2 = 13726,55$	FG 19	$\bar{x}_1^2 = 722,45$		$\bar{x}_1^2 = 31208,95$	FG 19	$\bar{x}_1^2 = 1642,58$	
$\bar{x}_2^2 = 584,05$	1	$\bar{x}_2^2 = 584,05$		$\bar{x}_2^2 = 344,45$	1	$\bar{x}_2^2 = 344,45$	
$\bar{x}_3^2 = 12142,50$	18	$\bar{x}_3^2 = 674,58$		$\bar{x}_3^2 = 30864,50$	18	$\bar{x}_3^2 = 1714,69$	
$F = 0,866 \quad PF = 5\%$				$F = 0,211 \quad PF = 5\%$			

Für die Frage, ob sich die Lävulosebelastung irgendwie auf den Diabetes mellitus auswirkt, d.h. ob beim Diabeteskranken (und bei der Gruppe gesunder Versuchspersonen) eine erkennbare Beeinflussung des Glucosespiegels in den beiden Zeitpunkten der Belastung erfolgt ist, sind nun weniger die zu diesem Zeitpunkt gefundenen Mittelwerte ausschlaggebend als die Beurteilung der Streuung dieser Mittelwerte. Diese Streuungsbeurteilung ist im Abschnitt "Analyse" der Tabelle 2 erfolgt. Werden zunächst die beiden Hauptgruppen, das sind die Gruppen mit den Charakteristica "diabeteskrank" bzw. "gesund" verglichen, so findet man (wie zu erwarten) den hochsignifikanten Fisher-Quotienten von 142,2. Die beiden Gruppen sind also selbstverständlich verschieden, der hohe Wert des Fisher-Quotienten (142,2) führt diese Tatsache vor Augen. Der Vergleich der Untergruppen aber, d.h. der Blutglucosewerte zu den beiden verschiedenen Versuchszeiten (9 min bzw. 30 min nach Belastungsbeginn) erbringt einen insignifikanten Fisher-Quotienten. Die Deutung der Insignifikanz kann nur so erfolgen, daß Lävulose bei oraler Verabreichung keinen erkennbaren Einfluss auf die Blutglucosekonzentration hat. Das betrifft sowohl die Gruppe der gesunden als auch der diabeteskranken Versuchspersonen. Die unter b durchgeführte

Analyse des Fructoseverhaltens bestätigt die Identität der Stoffwechselwerte dieser Hexose bei gesunden Versuchspersonen, wie bei diabeteskranken Menschen (Lävulosewert ebenfalls insignifikant - Insignifikanz der Gruppendifferenz).

Zusammenfassend ergibt der Versuchsansatz, daß sich Gesunde und Diabeteskranke unter Lävulose gleichsinnig verhalten. Die beobachteten Schwankungen des Blutglucosespiegels sind so gering, daß das vorliegende Beobachtungsmaterial nicht ausreicht, um echte Differenzen aufzudecken. Es braucht nicht erwähnt zu werden, daß eine unter gleichen Bedingungen durchgeführte Glucosebelastung - vor allem beim Diabeteskranken - zu anderen Ergebnissen geführt hätte, derartige Belastungen sind der Klinik längst bekannt.

Tabelle 3. Mittelwerte des Blutphosphates der Brenztraubensäurekonzentration und des Milchsäurespiegels bei Diabetikern, die mit Glucose und Lävulose (1 g/kg Körpergewicht) belastet wurden.

Art der Belastung	Analy-sierte Größe	Zeit nach der Belastung (Minuten)											
		4,9	5,1	5,3	5,0	5,2	5,5	5,1	4,9	4,7	5,0		
Glucose 1 g/kg Körpergewicht	Phosphat												
	Brenztraubensäure	0,76	0,77	0,78	0,79	0,70	0,68	0,72	0,69	0,70	0,70		
	Milchsäure	7,9	8,1	8,3	8,8	8,5	8,3	7,9	8,6	8,2	0,3		
Lävulose 1 g/kg Körpergewicht	Phosphat	4,9	5,1	5,1	5,3	5,1	5,0	6,5	6,1	5,2	5,0		
	Brenztraubensäure	0,70	0,80	0,85	0,89	0,92	0,96	0,83	0,83	0,80	0,80		
	Milchsäure	7,1	7,3	7,2	7,5	7,9	7,3	7,8	8,2	8,6	9,1		

Es wurden Mittelwerte von je 10 VP gebildet. Alle Mittelwerte sind in mg-% angegeben.

Die Tabelle 3 stellt nun das Verhalten der mittleren Blutphosphatkonzentration, des Brenztraubensäure- und des Milchsäurespiegels unter einer einmaligen Belastung von Fructose bzw. Glucose bei wieder 10 diabeteskranken Versuchspersonen dar. Die Zahlenwerte der Tabelle 3 sind in den Abb. 2 - 4 graphisch dargestellt.

Abb. 2 erläutert zunächst das Verhalten des Blutphosphates.

Während unter der - ohne Insulin durchgeführten - Glucosebelastung kaum ein (oder genauer) kein Ansteigen des anorganischen Phosphates nachzuweisen ist, bringt die Fructosezufuhr eine deutliche Erhöhung der mittleren Phosphatkonzentration. Der Gipfel der Aufwärtsbewegung liegt dabei 30 min nach Belastungsbeginn. Dies steht in zeitlichem

Zusammenhang mit der maximalen Fructosekonzentration. Eine zeitlich analoge Bewegung führt auch die Brenztraubensäure aus (Abb. 3).

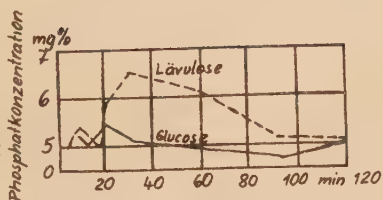


Abb. 2. Verhalten des Blutphosphatspiegels unter einer einmaligen Glucose- bzw. Lävulosebelastung bei 10 Diabetikern (Mittelwertskurve)

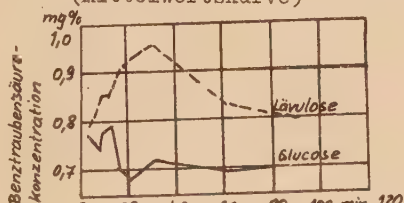


Abb. 3. Verhalten der Brenztraubensäure nach Lävulose- und Glucosebelastung (10 diabeteskranke Versuchspersonen, Mittelwertskurve).

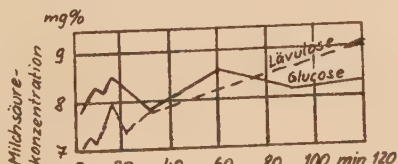


Abb. 4. Verhalten der Milchsäure nach Lävulose- und Glucosebelastung (Bedingungen wie bei Abb. 3).

Auch bei den Bewegungen des Brenztraubensäurespiegels wird der Unterschied zwischen Lävulosebelastung und Glucosezufuhr ebenfalls deutlich. Ähnlich dem Verhalten des Blutphosphates findet sich der Gipfel der Konzentration etwa 30 min nach Belastungsbeginn. Die Bewegung der Brenztraubensäure wird in Abb. 4 durch die Darstellung des zeitlichen Verhaltens der Milchsäurekonzentration ergänzt.

Man findet nach der Lävulosebelastung ein stetiges Ansteigen der Milchsäurekonzentration im Blut. Gipfelwerte werden allerdings und im Gegensatz zum Verhalten der Brenztraubensäure erst 2 Std nach Versuchsbeginn erreicht. Dabei bewegt sich der Milchsäureanstieg noch durchaus in physiologischen Grenzen (8 - 15 mg-%), die Glucosebelastung zeigt keinen derartigen Einfluß auf die Milchsäurekonzentration.

Diskussion

Faßt man die Ergebnisse dieser Untersuchungsreihen zusammen, so können der Diskussion folgende Tatsachen zugrunde gelegt werden:

1. Bei einer Gruppe von 23 gesunden Versuchspersonen findet sich bei oraler einfacher und doppelter Belastung mit großen Lävulosemengen (1 g/kg Körpergewicht) ein nur geringes Ansteigen der Blutglucose. Dieser Anstieg könnte erst bei einem großen Versuchsgut statistisch gesichert werden.

2. Bei einer einmaligen Belastung mit Lävulose (1 g/kg Körpergewicht) liegen die gemessenen maximalen Blutlävulosekonzentrationen um 30 mg-%. Eine nach einer Stunde erfolgende Zweitbelastung erhöht diesen Gipfelwert auf annähernd 45 mg-%. (die Aussage bezieht sich auf das Durchschnittsverhalten der Versuchsgruppen).

3. Eine Gruppe diabeteskranker Versuchspersonen verhält sich bei Fructosebelastungen identisch den gesunden (d.i.

nichtstoffwechselkranken) Kontrollen. Die diabetische Stoffwechsellage beeinflusst also den Abfluß der Lävulose aus der Blutbahn nicht (gleiche Konzentrationswerte an Lävulose in beiden Gruppen). Eine Beeinflussung des Glucosespiegels ist nicht erkennbar (Varianzanalyse).

4. Werden diabeteskranke Versuchspersonen mit Lävulose belastet und die Kurven des Blutphosphates, der Brenztraubensäure und der Milchsäure mit denjenigen nach einer Glucosebelastung verglichen, so sind die Konzentrationswerte der 3 Größen bei beiden Belastungsarten verschieden. Die Differenzen der jeweiligen Mittelwerte liegen außerhalb der durch die Versuchsfehler bedingten Streubreite. Die gleiche Aussage gilt für das zeitliche Verhalten der Konzentrationswerte. Der Diabeteskranke verhält sich unter Lävulose so wie die gesunde Versuchsperson.

Eine Deutung des von der Glucose völlig verschiedenen Verhaltens der Lävulose im diabeteskranken Organismus muß von der Tatsache ausgehen, daß Lävulose offenbar und im Gegensatz zur Glucose insulinunabhängig verwertet werden kann. CORI und CORI haben nachgewiesen, daß für die Glucoseverwertung eine Aktivierung der Glucokinase notwendig ist, also desjenigen Fermentes, das die Überführung der freien Glucose in Glucose-6-phosphat katalysiert. Diese Aktivierung erfolgt nach den Autoren durch Insulin. Wenn ihre Versuche auch nicht unbestritten geblieben sind, steht jedoch für die Deutung der Insulinwirkung bis jetzt kein ähnlich einleuchtender Befund zur Verfügung. Unterstützt wird diese Auffassung einer Fermentaktivierung durch die Tatsache, daß der - wie auch das klinische Experiment bewiesen hat - insulinunabhängige Zucker Fructose, ein besonderes Ferment, nämlich die Fructokinase, besitzt. Man ist mindestens bis heute gezwungen, die Unterschiede im Stoffwechselverhalten der beiden Zucker auf die Existenz gesonderter Fermentsysteme zurückzuführen. Die im ersten Teil der Arbeit nachgewiesene antacidotische Wirkung der Lävulose läßt sich

damit ebenfalls erklären, da die Acidose im wesentlichen ein Problem des insuffizienten Energiestoffwechsels bzw. der mangelnden Anbildung hydrierten Diphosphopyridinnucleotids (DPNH) ist, das als Startersubstanz für die Fettsäuresynthese dient. Gerade die antacidotische Wirkung ist aber die im klinischen Experiment am leichtesten zu sichernde Eigenschaft. Die Mengentoleranz des Diabetikers für Lävulose erscheint nun begrenzt (Abb. 2 des I. Teils). Man ist gezwungen, anzunehmen, daß der Teil der Lävulose, der über den jeweiligen Energiebedarf hinaus zugeführt wird, wahrscheinlich auf dem Umweg über Glykogen in Glucose übergeführt wird. Für diese Anschauung sprechen vor allem das Verhalten der Blutlävulose nach Doppelbelastung. Die gegenüber einer Erstbelastung konstant erhöhten Blutlävulosekonzentrationen weisen darauf hin, daß bei der Zweitbelastung die Kapazität des Organismus, Lävulose zu verwerten, herabgesetzt sein muß. Da die Lävuloseverwertung hauptsächlich in der Leber erfolgt, muß angenommen werden, daß die Fähigkeit der Leber, den Zucker umzusetzen, begrenzt ist (das trifft auch für Glucose zu). Im übrigen erscheint es selbstverständlich, daß nach erfolgter Glykogenie (die unter Lävulose sehr lebhaft ist) Glucose in vermehrtem Ausmaß im Blut auftauchen muß. Es überrascht dabei lediglich die Tatsache, wie unverhältnismäßig große Mengen Lävulose zugeführt werden müssen, um dieses Phänomen im klinischen Experiment deutlich zu machen. Man kann daraus ableiten, daß die primäre Verwertung der Lävulose zunächst und vorwiegend dissimilatorisch ist. Die Vermutung wird durch das Verhalten des Brenztraubensäurespiegels weiter bestätigt (rascher Aufstieg). Ein Teil der angebildeten Brenztraubensäure scheint allerdings nicht oxydativ umgesetzt zu werden, sondern zur Milchsäurefraktion des Blutes abzufließen.

Über die zeitliche Toleranz der Lävulose bei Diabeteskranken vermögen die hier vorgelegten Untersuchungsergebnisse keinen endgültigen Aufschluß geben, hierzu wäre die

Mitteilung von PLANSCHERL und MOESCHLIN heranzuziehen.
Auf die Bedeutung des Zeit-Mengenproduktes bei der Therapie
diabetischer Stoffwechselstörungen wurde von uns bereits
hingewiesen.

Literaturverzeichnis

1. Houssy, B.A.: Kli.Wo.Nr. 20, 1933
2. Lukens: Am. J. Med. Sci. 212 (1946)
3. Young, F.G.: In Duncan: Dis. of. Metab. Philadelphia, 1947
4. Bürger, M.: Verh. Dtsch. Ges. inn. Med., 1937
5. Ferner, H.: Verh. Dtsch. Ges. inn. Med., 1951
6. Ferner, H.: Kli. Wo. 29, 397 (1951)
7. Anderson und Long: Rec. Progr. in Horm. Research 2 (1948)
8. Katsch, G.: Klin. u. Prax. (Med. Klin), 1946, 16 und 37
Bartelheimer, H.: Dtsch. Z. Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten 9, 239 (1949)
9. Grafe, E.: Verh. Dtsch. Ges. inn. Med., 1951
10. Soskin und Levine: Am. J. Physiol. 120 (1937)
11. Long und Fry: Zit. nach Frank, E.: Path. d. Kohlenhydratstoffw., Basel, 1949 (Benno Schwabe)
12. Grafe, E.: Grundsätzl. z. Diabetestherapie, Thieme, Stuttgart, 1950
13. Allen, F.M.: Zit. nach Duncan: Dis. of. Metab., Philadelphia, 1947
14. v. Noorden, C. und Isaac, S.: Die Zuckerkr. u. ihre Behandlg., Berlin 1927
15. Pletscher, A. und Hess, W.: Helv. Physiol. et Pharm. Acta 9, 338 (1951)
16. Chernick, S.S., Chaikoff, J.L. und Abraham, S.: J. Biol. Chem. 193, 2, 793 (1951)
17. Baker, M., Chaikoff, J.L. und Schusdeck, A.: J. Biol. Chem. 194, 1, 435 (1952)
18. Craig, J.W. und Mitarb.: Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med. 78, 698 (1951)
19. Pletscher, A., Fahrländer, H. und Staub, H.: Helv. Physiol. u. Pharm. Acta 9, 46 (1951)
20. v. Noorden, C. und Isaac, S.: loc. cit.
21. Stadie, W.C.: J. Clin. Invest. 19, 843 (1942)
22. v. Noorden, C. und Isaac, S.: loc. cit.
23. Croxton, F.E. und Cowden, D.J.: Appl. gen. Statistics, N.Y., 1947
Smith, J.G. und Duncan, A.: Elem. Stat. a. Applic, N.Y., 1944
24. Lynen, F. und Reichert, E.: Angew. Chem. 63, 46 (1951)
25. Möllerström, J.: Das Diabetesproblem, Thieme, Leipzig, 1943
26. Jahn, D.: Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 1952
27. Price, W.H., Colowick, S.P. und Cori, C.F.: J. Biol. Chem. 160, 633 (1945)
28. Baker, N., Chaikoff, J.L. und A. Schusdeck, A.: loc. cit. (s.Nr. 17)

29. Haugaard, N.H. und Marsh, J.B.: J. Biol. Chem. 194, 1, 33
(1952)
30. Chaikoff und Mitarb.: loc. cit. s. Nr. 17
31. s. Nr. 15 und 27
32. Dambrosi: Zit. nach Houssay: Ergeb. der Vitamin- und Hormon-
forschung, Bd. 2
- Long und Fry: Zit. nach E. Frank: Pathol. des KH-Stoffwechsels
33. Bertram: In: Grundsätzliches zur Diabetestherapie, Thieme,
Stuttgart, 1950
34. Kögler, A.: Klin. Med., 4, 329 (1949)

Herrn Medizinaldirektor Prof. Dr. med. habil. D. J a h n
danke ich ergebenst für die Überlassung des Themas
und die Abfassung des Referates.

Lebenslauf

Ich wurde am 24. November 1920 zu Stuttgart als Sohn des Predigers Albert Hiller und seiner Ehefrau Emilie Hiller geb. Hildenbrandt geboren.

Von 1932 bis 1939 besuchte ich das Neue Gymnasium in Nürnberg und wurde 1939 in den Kriegsdienst einberufen. Von 1942 bis 1945 studierte ich Medizin und Naturwissenschaften an der Universität München und geriet nach neuerlichem Kriegseinsatz in Italien in Gefangenschaft. Ab 1946 studierte ich Medizin an der Universität Erlangen und beendete das Studium durch Ablegung der Staatsprüfung im Jahre 1949.

Von 1949 bis 1950 war ich als Pflichtassistent im Bakteriologischen Institut der Städtischen Krankenanstalten Nürnberg tätig, anschließend vollendete ich meine Pflichtassistentenzeit an der I. Medizinischen Klinik der Städtischen Krankenanstalten Nürnberg, wo ich als Assistenzarzt vorwiegend in den Laboratorien tätig war.

Ich bin seit 1943 verheiratet und Vater von drei Kindern.

Seit 1957 führe ich Landpraxen.

DRUCK:
LUDWIG MÜLLER
ERLANGEN - UNIVERSITÄTSSTR. 9